



10.66224/ismj.28.2.599

Original Article

Molecular Investigation of *AdelJK* Efflux Pump Genes in Extensively Drug Resistant *Acinetobacter Baumannii* and their Association with Antimicrobial Resistance Patterns

Fatemeh Zad , Razieh Naza ^{1*}, Seyed Soheil Aghaee ¹

¹ Department of Microbiology, Qom Branch, School of Science and New Technologies, Islamic Azad University, Qom, Iran

Abstract

Background: *Acinetobacter baumannii* causes numerous therapeutic problems in patients due to the presence of various effective factors that facilitate antibiotic resistance such as efflux pumps, beta-lactamase and the ability to form a strong biofilm. The aim of this study was to investigate the presence of *AdelJK* efflux pump genes in clinical isolates of *A. baumannii* with extensive drug resistance and evaluation of its relationship with antimicrobial resistance.

Materials and Methods: This descriptive cross-sectional study examined 81 clinical isolates of *A. baumannii* with extensive drug resistance for the presence of *adel*, *adeJ*, and *adeK* genes using PCR. Then, the relationship between the presence of each of these genes and the antimicrobial resistance of the isolates was evaluated. The results were analyzed using Pearson's chi-squared test in SPSS software (Version 16).

Results: In the present study, the rates of resistance to polymyxin, colistin and tobramycin were observed to be 15.6%, 42.74%, and 48.9%, respectively. Among 81 extensively drug-resistant *A. baumannii* isolates, 69 isolates (85.18%) carried *adel* gene, 76 isolates (93.82%) carried *adeJ* gene, 71 isolates (87.65%) carried *adeK* gene. Moreover, 95% of the isolates had at least two genes from the *AdelJK* efflux pump, which is consistent with the extensively drug-resistant phenotype of the isolates.

Conclusion: The results showed that more than 97% of *Acinetobacter baumannii* isolates with extensive drug resistance were resistant to most antibiotics and more than 80% of them also had *AdelJK* pump genes. Therefore, adopting appropriate strategies for the control and treatment of hospital infections is essential to prevent the spread of these genes.

Keywords

Acinetobacter baumannii
Efflux pump
AdelJK
Gene
Drug resistance

*Corresponding author

Razieh Nazari
Razieh.nazari@iau.ac.ir

Ethical code

IR. IAU. OOM. REC. 1397. 046

Received: 2025/07/13
Accepted: 2025/09/28



بررسی مولکولی ژن‌های پمپ افلاکس *AdelJK* در اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی گسترده و ارتباط آن با الگوی مقاومت ضد میکروبی

فاطمه ضاد^{ID}، راضیه نظری^{ID*}، سید سهیل آقایی^۱

^۱ گروه میکروبیولوژی، واحد قم، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

چکیده

زمینه: اسیتوباکتر بومانی به علت دارا بودن انواعی از عوامل مؤثر در مقاومت آنتی‌بیوتیکی مانند پمپ‌های افلاکس، آنزیم‌های بتالاکتامازی و توانایی تشکیل بیوفیلم قوی، مشکلات درمانی متعددی را در بیماران ایجاد می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی میزان حضور ژن‌های پمپ افلاکس *AdelJK* در جدایه‌های بالینی با مقاومت دارویی گسترده اسیتوباکتر بومانی از شهر قم و ارزیابی ارتباط آن با مقاومت‌های ضد میکروبی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، در ۸۱ جدایه اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی گسترده، حضور ژن‌های *adeK*، *adeJ*، *adel* به روش PCR بررسی شد. سپس ارتباط حضور هر یک از ژن‌های مذکور با مقاومت ضد میکروبی جدایه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بدست آمده با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ و آزمون پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در تحقیق حاضر میزان مقاومت جدایه‌ها در برابر پلی‌میکسین، کولیسیتین و توبرامایسین به ترتیب ۱۵/۶ درصد، ۴۲/۷۴ درصد و ۴۸/۹ درصد مشاهده شد. در بین ۸۱ جدایه اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی گسترده، ۶۹ جدایه (۸۵/۱۸ درصد) دارای ژن *adel*، ۷۶ جدایه (۹۳/۸۲ درصد) دارای ژن *adeJ* و ۷۱ جدایه (۸۷/۶۵ درصد) دارای ژن *adeK* بودند. همچنین ۹۵ درصد جدایه‌ها حداقل واجد دو ژن از پمپ *AdelJK* بودند که با فنوتیپ مقاومت دارویی گسترده جدایه‌ها هماهنگ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که بیش از ۹۷ درصد جدایه‌های اسیتوباکتر بومانی با مقاومت دارویی گسترده به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند و بیش از ۸۰ درصد آن‌ها واجد ژن‌های پمپ *AdelJK* نیز بودند. بنابراین اتخاذ استراتژی‌های مناسب برای کنترل و درمان عفونت‌های بیمارستانی جهت جلوگیری از شیوع این ژن‌ها ضروری است.

واژگان کلیدی

اسیتوباکتر بومانی
پمپ افلاکس
AdelJK

ژن
مقاومت دارویی

*نویسنده مسئول

راضیه نظری
Razieh.nazari@iau.ac.ir

کد اخلاق

IR. IAU.QOM.REC. ۱۳۹۷. ۰۴۶



دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۲
پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۶

پیام کلیدی: پمپ افلاکس *AdelJK* در ایجاد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد نقش دارد و اتخاذ استراتژی‌های مناسب جهت جلوگیری از شیوع این ژن‌ها ضروری می‌باشد.

مقدمه

در سال‌های اخیر عفونت‌های فرصت‌طلب، مشکلات زیادی را در بیماران بستری در بیمارستان ایجاد کرده است. در میان عوامل بیماری‌زای فرصت‌طلب در محیط بیمارستان به‌ویژه در بخش مراقبت ویژه مانند ICU، *اسیتوباکتر بومانی* در ایجاد انواعی از عفونت‌ها مانند پنومونی، عفونت دستگاه ادراری، زخم، باکتری، مننژیت و اندوکاریت نقش برجسته‌ایی داشته (۱) و به دلیل مقاومت ذاتی و اکتسابی به انواعی از آنتی‌بیوتیک‌ها به‌صورت مقاومت دارویی متعدد (MDR، Multiple Drug Resistant) مقاومت دارویی گسترده (Extensive Drug Resistant، XDR) و مقاومت دارویی همه‌جانبه (Pan Drug Resistant، PDR)، به‌عنوان یک باکتری شاخص در عفونت‌های فرصت‌طلب مطرح شده است (۲). مقاومت دارویی گسترده به‌صورت مقاومت یک باکتری به حداقل یک آنتی‌بیوتیک در همه گروه‌های آنتی‌بیوتیکی به جز یک یا دو گروه تعریف می‌شود. گروه‌های آنتی‌بیوتیکی شامل آمینوگلیکوزیدها، کارباپنم‌ها، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها، پنی‌سیلین‌ها، مونوباکتام‌ها و پلی‌میکسین‌ها می‌باشد (۳). در میان مکانیسم‌های ایجادکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری پمپ‌های افلاکس، توانایی تشکیل بیوفیلم و تولید انواع آنزیم‌های بتالاکتامازی بیش از سایر مکانیسم‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۴). سیستم‌های پمپ افلاکس از اجزا غشاء باکتری بوده که در خروج طیف وسیعی از ترکیبات از عرض غشاء داخلی و خارجی سلول نقش دارند (۵). پمپ‌های خانواده RND، (Resistance nodulation cell division RND) گروهی از پمپ‌های افلاکس را در خود جای می‌دهند که در باکتری‌های گرم منفی حضور دارند (۶). این پمپ‌ها از یک کمپلکس سه جزیی شامل فیوژن پروتئین غشاء پری پلاسمیک، انتقال‌دهنده غشاء داخلی و

فاکتور غشاء خارجی تشکیل شده‌اند که اغلب توسط یک اپرون کد می‌شوند (۷). به‌عنوان مثال در *اسیتوباکتر بومانی*، پمپ *AdeJK* توسط سه ژن *Adel*، *AdeJ* و *AdeK* ساخته می‌شود که *Adel* فیوژن پروتئین غشایی، *AdeJ* انتقال‌دهنده غشاء داخلی و *AdeK* فاکتور غشاء خارجی را کد می‌کنند (۸). این سه ژن به‌طور گسترده در جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* انتشار داشته و سبب مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های متعددی از جمله آمینوگلیکوزید، بتالاکتام، فلوروکینولون، کلرامفنیکل، اریترومايسين، کلیندامایسین و تتراسایکلین می‌گردد (۹)، به‌طوری که بررسی محققین متعدد در سراسر دنیا نشان داد که ژن‌های پمپ افلاکس *adeJK* در جدایه بالینی *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به مواد ضد میکروبی انتشار بالایی داشته و در بسیاری از موارد در تمامی جدایه‌ها حضور دارد (۱۰ و ۱۱). در واقع حضور پمپ افلاکس و عناصر ژنتیکی متحرک مانند ترانس پوزون، اینتگرون و پلاسمید در جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* منجر به کاهش حساسیت این پاتوژن فرصت‌طلب به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌گردد (۱۲). هدف از این مطالعه بررسی ارتباط حضور ژن‌های پمپ افلاکس *AdelJK* در *اسیتوباکتر بومانی*‌های XDR جدا شده از نمونه‌های بالینی شهر قم و بررسی نقش آن در مقاومت آنتی‌بیوتیکی جدایه‌ها بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-مقطعی، تعداد ۸۱ جدایه *اسیتوباکتر بومانی* XDR از بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های شهر قم در سال ۱۳۹۷ جمع‌آوری و در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. نمونه‌های بالینی، شامل ترشحات تنفسی، ادرار، خون و زخم بود و از بیمارانی که حداقل ۷۲ ساعت از زمان بستری آن‌ها در بخش مراقبت‌های ویژه، بخش سوختگی، بخش جراحی عمومی، بخش

جراحی داخلی و بخش اورژانس بیمارستان گذشته و مشکوک به عفونت بیمارستانی بودند تهیه شد. تهیه نمونه‌های این پژوهش، مورد تأیید کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم با کد ۰۴۶.۱۳۹۷. IR.IAU.QOM.REC. قرار گرفت.

تعیین الگوی حساسیت آنتی‌بیوتیکی:

حساسیت جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* به ۱۷ آنتی‌بیوتیک مختلف با روش دیسک دیفیوژن کربی-بایر طبق معیارهای استاندارد آزمایشگاهی بالینی CLSI تعیین گردید (۱۳). در این تحقیق آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی از گروه‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها، کینولون‌ها و پلی‌میکسین‌ها می‌باشند. آنتی‌بیوتیک‌های سفتریاکسون، جنتامایسین، سفتازیدیم، آمیکاسین، سیپروفلوکساسین، پپراسیلین، پپراسیلین-تازوباکتام، ایمپنم، مروپنم، آزترونام، سفپیم، لوفلوکساسین، آمپی‌سیلین-سولباکتام، تیکارسیلین-کلوانیک اسید، توبرامایسین، کلیستین و پلی‌میکسین B تهیه شده از شرکت MAST انگلیس در تحقیق حاضر مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه، از سویه‌ی استاندارد *Escherichia coli* ATCC 25922 به‌عنوان سویه شاهد استفاده می‌شود.

بررسی مولکولی ژن‌های پمپ افلاکس *AdelJK*:

در تحقیق حاضر ابتدا توالی ژن‌های *AdelJK* از پایگاه اطلاعات ژنی (NCBI)، National Center for Biotechnology and Information سپس با استفاده از نرم‌افزار GeneRunner و سایت NCBI بهترین پرایمر جهت استفاده در واکنش PCR طراحی گردید (جدول ۱) و برای سنتز به شرکت

توپازژن ارسال گردید. در مرحله بعد استخراج DNA از جدایه‌ها به روش جوشاندن انجام گرفت (۱۴). DNAهای استخراج شده جهت بررسی کیفی با کمک ژل آگاروز الکتروفورز گردید و جهت بررسی کمی با دستگاه نانودراپ (Thermo Scientific, USA) غلظت آن‌ها بطور دقیق مورد بررسی قرارگرفت (۱۵). واکنش PCR برای تکثیر ژن‌های پمپ *AdelJK* با استفاده از ۱۳/۵ میکرولیتر مسترمیکس (سیناکلون، ایران)، ۱ میکرولیتر پرایمر فوروارد و ۱ میکرولیتر پرایمر ریورس اختصاصی هر ژن، ۱۰۰ نانوگرم ژنوم *اسیتوباکتر بومانی* استخراج شده و ۴/۵ میکرولیتر آب مقطر استریل با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد و جهت انجام واکنش در دستگاه ترموسایکلر (Germany)، Eppendorf) قرار داده شد. برنامه دمایی جهت تکثیر ژن‌های مذکور در واکنش PCR شامل مراحل دناتوراسیون اولیه ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، دناتوراسیون ۱ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، اتصال پرایمر اختصاصی ژن‌های *adel*، *adeJ*، *adeK* به‌ترتیب ۶۰، ۶۲ و ۶۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، تکثیر به مدت ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ سیکل و تکثیر نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. پس از اتمام واکنش PCR جهت بررسی کیفی محصول واکنش PCR، ۵ میکرولیتر از آن به همراه ۵ میکرولیتر لودینگ بافر (سیناکلون، ایران)، بر روی ژل آگاروز یک درصد و در کنار مارکر استاندارد (۱۰۰bp) (سیناکلون، ایران)، الکتروفورز گردید. سپس محصولات واکنش PCR جهت تعیین توالی به شرکت توپازژن ارسال شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه حاضر		
نام ژن	توالی (5'-3')	سایز محصول
adel-For	ATCGCGCTTGTTGGTTGTAG	۵۴۱ bp
adel-Rev	AAGCACCAGCCGTTACTGAA	
ade J-For	ATTGCACCAACCGTAAC	۴۵۳bp
ade J-Rev	TAGCTGGATCAAGCCAGATA	
ade K-For	TTGATAGTTACTTGACTGTTC	۱۶۲bp
ade K-Rev	GGTTGGTGAACCACTGTATC	

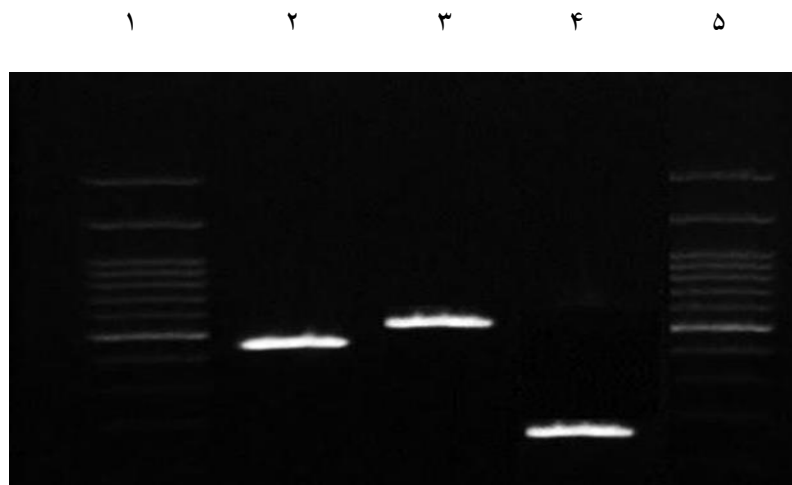
از مجموع ۸۱ جدایه *اسینتوباکتر بومانی* XDR با توجه به نمونه‌های بالینی به‌دست آمده از بخش‌های مختلف بیمارستان، ۶۰ جدایه (۷۴/۰۷ درصد) از ترشحات تنفسی (تراشه)، ۱۳ جدایه (۱۶/۰۴ درصد) از ادرار، ۵ جدایه (۶/۱۷ درصد) از خون و ۳ جدایه (۳/۷۰ درصد) از زخم جداسازی شدند. از طرف دیگر ۶۸ جدایه (۸۳/۹۵ درصد) از بخش مراقبت‌های ویژه ICU، ۲ جدایه (۲/۴۶ درصد) از بخش سوختگی، ۲ جدایه (۲/۴۶ درصد) از بخش جراحی عمومی، ۴ جدایه (۴/۹۳ درصد) از بخش جراحی داخلی و ۵ جدایه (۶/۱۷ درصد) از بخش اورژانس جدا شد. بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ۸۱ جدایه XDR *اسینتوباکتر بومانی*

نشان داد که ۱۰۰ درصد جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پِپراسیلین، پِپراسیلین-تازوباکتم، سیپروفلوکساسین، سفتریاکسون، آمپی‌سیلین- سولباکتام، تیکارسیلین- کلوالانیک اسید و آرترونام مقاوم بودند، در حالی‌که جدایه‌ها کمترین میزان مقاومت را در برابر پلی‌میکسین B (۱۵/۶ درصد) و کلستین (۴۲/۷۴ درصد) نشان دادند. میزان مقاومت جدایه‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های لوفلوکساسین، سفپیم، سفنازیدیم، مروپنم، ایمپنم و آمیکاسین به‌طور یکسان ۹۷/۷۶ درصد و در برابر توبرامایسین ۴۸/۹۱ درصد و جنتامایسین ۸۵/۱۸ درصد مشاهده گردید (جدول ۲).

جدول ۲. میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های <i>اسینتوباکتر بومانی</i>	
آنتی‌بیوتیک	درصد مقاومت
آمیکاسین	۹۷/۷۶
آرترونام	۱۰۰
سفنازیدیم	۹۷/۷۶
سیپروفلوکساسین	۱۰۰
کلستین	۴۲/۷۴
سفپیم	۹۷/۷۶
سفتریاکسون	۱۰۰
جنتامایسین	۸۵/۱۸
ایمی پنم	۹۷/۷۶
لوفلوکساسین	۹۷/۷۶
مروپنم	۹۷/۷۶
B پلی میکسین	۱۵/۶
پِپراسیلین	۱۰۰
پِپراسیلین تازوباکتام	۱۰۰
آمپی سیلین-سولباکتام	۱۰۰
تیکارسیلین - کلوالانیک اسید	۱۰۰
توبرامایسین	۴۸/۹۱

نتایج آزمون پیرسون نشان داد که بین میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مذکور و فنوتیپ XDR

در جدایه‌ها رابطه معناداری وجود دارد ($P < ۰/۰۰۱$).



شکل ۱. الکتروفورز محصول PCR ژن‌های پمپ *AdelJK* در جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی*: ستون ۱ لدر ۱۰۰bp، ستون ۲ *adeJ*، ستون ۳ *adel*، ستون ۴ *adeK* و ستون ۵ لدر ۱۰۰bp

Fig 1. Electrophoresis of the PCR product of the *AdelJK* pump genes in *Acinetobacter baumannii* isolates: Column 1, ladder bp100, Column 2, *adeJ*, Column 3, *adel*, Column 4, *adeK*, and Column 5, ladder bp100

نوکلئوتیدی خوانده شده مربوط به محصول PCR ژن *adeJ* در سایت NCBI نشان داد که توالی مربوط به این ژن، ۹۹ درصد با توالی ژن در سویه *اسیتوباکتر بومانی* موجود در سایت NCBI تشابه دارد (شکل ۳). نتایج بررسی حضور ژن *adeK* در جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* XDR نشان داد که ۷۱ جدایه (۸۷/۶۵ درصد) واجد ژن *adeK* بودند و در اثر تکثیر ژن مذکور در واکنش PCR باند ۱۶۲ bp بر روی ژل آگاروز مشاهده شد (شکل ۱). نتایج حاصل از Blast توالی نوکلئوتیدی خوانده شده مربوط به محصول PCR ژن *adeK* در سایت NCBI نشان داد که توالی مربوط به این ژن، ۹۷ درصد با توالی ژن در سویه *اسیتوباکتر بومانی* موجود در سایت NCBI تشابه دارد (شکل ۴).

بر اساس پرایمرهای طراحی شده برای ژن *adel*، در اثر تکثیر ژن مذکور در واکنش PCR باند ۵۴۱ bp بر روی ژل آگاروز مشاهده شد (شکل ۱). در ۸۱ جدایه *اسیتوباکتر بومانی* XDR مورد بررسی در تحقیق حاضر، ۶۹ جدایه (۸۵/۱۸ درصد) واجد ژن *adel* بودند. نتایج حاصل از Blast توالی نوکلئوتیدی خوانده شده مربوط به محصول PCR ژن *adel* در سایت NCBI نشان داد که توالی مربوط به این ژن، ۹۹ درصد با توالی ژن در سویه *اسیتوباکتر بومانی* موجود در سایت NCBI تشابه دارد (شکل ۲).

بر اساس پرایمرهای طراحی شده برای ژن *adeJ*، در اثر تکثیر ژن مذکور در واکنش PCR باند ۴۵۳ bp بر روی ژل آگاروز مشاهده شد (شکل ۱). بررسی وجود ژن *adeJ* در ۸۱ جدایه *اسیتوباکتر بومانی* XDR در تحقیق حاضر نشان داد که ۷۶ جدایه (۹۳/۸۲ درصد) واجد این ژن بودند. نتایج حاصل از Blast توالی

Descriptions	Graphic Summary	Alignments	Taxonomy					
Sequences producing significant alignments								
Download Select columns Show 100								
select all 100 sequences selected								
GenBank Graphics Distance tree of results MSA Viewer								
Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
Acinetobacter baumannii strain HKU3 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3989953	CP084733.1
Acinetobacter baumannii strain A118 DeltaH0N27_10820::kan H0N27_10830-K176N chromosome .complete...	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3750381	CP113073.1
Acinetobacter baumannii strain G20AB11 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3991912	CP146828.1
Acinetobacter baumannii strain TG22182 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3975485	CP039993.1
Acinetobacter baumannii strain ABO20-E003 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3903190	CP199048.1
Acinetobacter baumannii strain AB-41_FGL chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3927123	CP175825.1
Acinetobacter baumannii strain D20AB03 chromosome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3986593	CP142645.1
Acinetobacter baumannii strain ABO22-A197 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4087557	CP199138.1
Acinetobacter baumannii strain RAB97 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4003247	CP121560.1
Acinetobacter baumannii strain 2024CK-01503 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3933839	CP174430.1
Acinetobacter baumannii strain 18WIARL N0021 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3908609	CP043469.1
Acinetobacter baumannii strain 5771 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4023486	CP096696.1
Acinetobacter baumannii isolate 09A16CRGN003B chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3943105	CP034243.1
Acinetobacter baumannii strain B84 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3931541	CP139836.1
Acinetobacter baumannii strain NAB04B chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4001355	CP159517.1
Acinetobacter baumannii strain 2024CK-00546 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4055299	CP156933.1
Acinetobacter baumannii strain 2014L NAB1 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4031466	CP059352.1
Acinetobacter baumannii strain XH1045 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3903470	CP134553.1
Acinetobacter baumannii strain YFY27 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3938025	CP144252.1
Acinetobacter baumannii strain PM1912235 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3926441	CP050410.1
Acinetobacter baumannii strain ABC_141 chromosome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3951445	CP189874.1
Acinetobacter baumannii strain FDAARGOS_917 chromosome_1	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4022096	CP065887.1
Acinetobacter baumannii strain ZHOu chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	4057466	CP104297.1
Acinetobacter baumannii isolate 2024CK-01544 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	883	883	99%	0.0	99.59%	3982995	CP180115.1

شکل ۲. نتیجه حاصل از Blast توالی محصول PCR ژن *adeI* در سایت NCBI

Fig 2. Result of Blast sequencing of the PCR product of the *adeI* gene on the NCBI site

AdelJK بودند که با فنوتیپ XDR جدایه‌ها هماهنگ می‌باشد و اختلاف معناداری بین حضور ژن‌های پمپ *AdelJK* با فنوتیپ XDR جدایه‌ها وجود دارد ($P < 0.001$).
از طرف دیگر میزان حضور ژن *adeI* در مقایسه با سایر ژن‌های پمپ *AdelJK* در جدایه‌ها بالاتر بود

همچنین در میان جدایه‌های مورد بررسی، ۶۴ جدایه (۷۹/۰۱ درصد) واجد هر سه ژن پمپ *AdelJK* بودند، در حالی که ۱۳ جدایه (۱۶/۰۴ درصد) واجد دو ژن و ۴ جدایه (۴/۹۳ درصد) واجد یک ژن از پمپ *AdelJK* بودند. در واقع ۹۵/۰۵ درصد جدایه‌ها واجد دو یا سه ژن از پمپ

Descriptions	Graphic Summary	Alignments	Taxonomy						
Sequences producing significant alignments									
Download Select columns Show 100									
select all 100 sequences selected									
GenBank Graphics Distance tree of results MSA Viewer									
	Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
	Acinetobacter baumannii strain HKU3 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3989953	CP084733.1
	Acinetobacter baumannii strain G20AB11 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3991912	CP146828.1
	Acinetobacter baumannii strain TG22182 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3975485	CP039993.1
	Acinetobacter baumannii strain ABO22-A078 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3744762	CP199099.1
	Acinetobacter baumannii strain AB-41_FGL chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3927123	CP175825.1
	Acinetobacter baumannii strain D20AB03 chromosome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3986593	CP142645.1
	Acinetobacter baumannii strain RAB97 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	4003247	CP121560.1
	Acinetobacter baumannii strain 2024CK-01503 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3933839	CP174430.1
	Acinetobacter baumannii strain 18W1ARL N0021 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3908609	CP043469.1
	Acinetobacter baumannii strain 5771 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	4023486	CP096696.1
	Acinetobacter baumannii isolate 09A16CRGN003B chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3943105	CP034243.1
	Acinetobacter baumannii strain NAB04B chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	4001355	CP159517.1
	Acinetobacter baumannii strain UMR001 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3970770	CP175655.1
	Acinetobacter baumannii strain CUVET-MIC596 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3998399	CP041148.1
	Acinetobacter baumannii ATCC 17978 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii ATCC 17978	752	833	54%	0.0	99.05%	3902037	CP033110.1
	Acinetobacter baumannii strain 17978S chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3901819	CP099856.1
	Acinetobacter baumannii strain CQPMC-AB24 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3932137	CP184589.1
	Acinetobacter baumannii strain 2014L NAB1 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	4031466	CP059352.1
	Acinetobacter baumannii strain XH1045 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3903470	CP134553.1
	Acinetobacter baumannii strain ABO20-F043 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	752	833	54%	0.0	99.05%	3772235	CP199050.1

شکل ۳. نتیجه حاصل از Blast توالی محصول PCR ژن *adeJ* در سایت NCBI
Fig 3. Blast result of the *adeJ* gene PCR product sequence on the NCBI site

Descriptions	Graphic Summary	Alignments	Taxonomy						
Sequences producing significant alignments									
Download Select columns Show 100									
select all 100 sequences selected									
GenBank Graphics Distance tree of results MSA Viewer									
	Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
	Acinetobacter baumannii OCU_Ac16a DNA .complete genome	Acinetobacter baumannii	222	395	61%	3e-53	97.69%	3992063	AP020377.1
	Acinetobacter baumannii strain ABO22-A197 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	222	395	61%	3e-53	97.69%	4087557	CP199138.1
	Acinetobacter baumannii strain ABO22-A196 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	222	395	61%	3e-53	97.69%	4087503	CP199139.1
	Acinetobacter baumannii OCU_Ac16b-S1 DNA .complete genome	Acinetobacter baumannii	222	395	61%	3e-53	97.69%	3992167	AP043683.1
	Acinetobacter baumannii OCU_Ac16b-L1 DNA .complete genome	Acinetobacter baumannii	222	395	61%	3e-53	97.69%	3991118	AP043679.1
	Acinetobacter baumannii strain HKU3 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3989953	CP084733.1
	Acinetobacter baumannii strain G20AB11 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3991912	CP146828.1
	Acinetobacter baumannii strain TG22182 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3975485	CP039993.1
	Acinetobacter baumannii strain P7774 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	4143962	CP040259.1
	Acinetobacter baumannii strain AB-41_FGL chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3927123	CP175825.1
	Acinetobacter baumannii strain D20AB03 chromosome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3986593	CP142645.1
	Acinetobacter baumannii strain RAB97 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	4003247	CP121560.1
	Acinetobacter baumannii strain 2024CK-01503 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3933839	CP174430.1
	Acinetobacter baumannii strain 18W1ARLN0021 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3908609	CP043469.1
	Acinetobacter baumannii strain 5771 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	4023486	CP096696.1
	Acinetobacter baumannii isolate 09A16CRGN003B chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3943105	CP034243.1
	Acinetobacter baumannii strain FDAARGOS_540 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	399	61%	1e-52	97.67%	3803345	CP033754.1
	Acinetobacter baumannii strain KBN10P05679 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3990428	CP100305.1
	Acinetobacter baumannii strain XH1036 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	4014535	CP134571.1
	Acinetobacter baumannii strain F-1629 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3933298	CP099969.1
	Acinetobacter baumannii strain Ab41 chromosome .complete genome	Acinetobacter baumannii	220	404	61%	1e-52	97.67%	3972986	CP195703.1

شکل ۴. نتیجه حاصل از Blast توالی محصول PCR ژن *adeK* در سایت NCBI
Fig 4. Blast result of the *adeK* gene PCR product sequence on the NCBI site

بحث

در دهه اخیر جامعه پزشکی و بخش درمان رشد فزاینده بیماری‌های عفونی را گزارش کرده است که به دلیل عدم کارایی آنتی‌بیوتیک‌ها سبب افزایش میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های مقاوم به دارو شده است (۱۶). همزمان با این رویداد سازمان بهداشت جهانی بیماری‌های عفونی را در بین ده علت مرگ‌ومیر افراد گزارش کرده است و *اسینتو باکتر بومانی* را به عنوان یک عضو اصلی از خانواده باکتری‌های مقاوم به دارو معرفی نموده که درمان آن نیاز به مواد ضد میکروبی جدید دارد (۱۷). مقاومت در برابر عوامل ضد میکروبی در *اسینتو باکتر بومانی* به صورت مقاومت‌های ذاتی و اکتسابی به عوامل آنتی‌بیوتیکی مختلف، به شکل مقاومت‌های دارویی MDR، XDR و PDR دیده می‌شود که چالش عظیمی را در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری ایجاد کرده است (۱۸). در بین عوامل مختلف مؤثر در ایجاد مقاومت‌های دارویی گسترده، پمپ‌های افلاکس موجود در غشاء باکتری با کاهش غلظت داخل سلولی آنتی‌بیوتیک سبب بقا باکتری در حضور این ترکیبات می‌گردند. در بین پمپ‌های موجود در این باکتری، پمپ *AdelJK* علاوه بر ایجاد مقاومت در برابر انواعی از آنتی‌بیوتیک‌ها به مقاومت باکتری در برابر مواد ضد عفونی‌کننده مانند کلرهگزیدین مورد استفاده در مراکز درمانی نیز کمک می‌کند (۱۹). بر اساس یافته‌های این پژوهش تمامی جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های پی‌پراسیلین، سیپروفلوکساسین، پی‌پراسیلین-تازوباکتام، سفتریاکسون، آمپی‌سیلین-سولباکتام، تیکارسیلین-کلاولانیک اسید و آزترونام مقاوم بودند. همچنین میزان مقاومت جدایه‌های مذکور به لوفلوکساسین، سفپیم، سفنازیدیم، مروپنم، ایمپنم و آمیکاسین در بین آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه بیش از ۹۰ درصد (۹۷/۷۶ درصد) بود. بر اساس نتایج تحقیق حاضر در

این منطقه جغرافیایی اولین آنتی‌بیوتیک پیشنهادی برای درمان عفونت‌های ناشی از *اسینتوباکتر بومانی*‌های مقاوم به دارو پلی‌میکسین می‌باشد زیرا تنها ۱۵/۶ درصد جدایه‌های مورد بررسی به این آنتی‌بیوتیک مقاومت نشان دادند. این در حالی است که کولیسیتین و توبرامایسین به عنوان گزینه‌های دوم برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد زیرا میزان مقاومت جدایه‌ها به ترتیب ۴۲/۷۴ و ۴۸/۹ درصد مشاهده شد. در پژوهشی که توسط صدیق‌ان کاشی و همکاران انجام شد، جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* به آنتی‌بیوتیک‌های سفنازیدیم، سفوتاگسیم، مروپنم، سیپروفلوکساسین و ایمپنم به ترتیب مقاومت ۹۸/۲، ۹۸/۲، ۹۶/۴، ۹۴/۵ و ۹۴/۵ درصدی را نشان دادند (۲۰). احمدی خطیری و همکاران، نشان دادند که کلیه جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* در برابر پی‌پراسیلین-تازوباکتام، مروپنم و سفپیم مقاوم بوده و در برابر سیپروفلوکساسین، سفنازیدیم، ایمپنم مقاومت بالای ۹۷ درصدی و توبرامایسین ۶۲ درصدی را نشان دادند. در حالی که تمامی جدایه به کولیسیتین حساس بودند (۲۱). صفری و همکاران، میزان مقاومت *اسینتوباکتر بومانی*‌های جدا شده از شهر همدان را در برابر آنتی‌بیوتیک‌های ایمپنم ۸۵، مروپنم ۹۴، سیپروفلوکساسین ۹۷، آمیکاسین ۸۴، پی‌پراسیلین-تازوباکتام ۹۵ و سفوتاگسیم ۹۸ درصد گزارش کردند (۲۲). در مطالعه اسدی جویباری و همکاران، میزان مقاومت جدایه‌ها در برابر سیپروفلوکساسین ۱۰۰، مروپنم ۹۷، لوفلوکساسین ۹۳، سفپیم ۹۲، پی‌پراسیلین ۸۶، پی‌پراسیلین-تازوباکتام ۷۸، سفنازیدیم ۷۶ و ایمپنم ۷۵ درصد به دست آمد (۲۳). پولادی و همکاران در مطالعه مشابهی که بر روی جدایه‌های *اسینتوباکتر بومانی* بیمارستانی شهر خرم‌آباد انجام دادند نیز مشابه تحقیق حاضر، مقاومت‌های بالای آنتی‌بیوتیکی برای پی‌پراسیلین

۹۴/۷ درصد، سفوتاکسیم ۹۴/۷ درصد، سفپیم ۹۳/۶ درصد، مروپنم ۹۰/۴ درصد، ایمپنم ۸۸/۳ درصد و آزترونام ۸۹/۴ درصد گزارش کردند (۲۴). از طرف دیگر آیان (Ayan) و همکاران، در ترکیه با بررسی *اسیتوباکتر بومانی*‌های بیمارستانی دریافتند که این جدایه‌ها، تماماً نسبت به پی‌پراسیلین، پی‌پراسیلین-تازوباکتام، تیکارسیلین-کلولانیک اسید، سفتریاکسون و آزترونام مقاومت ۱۰۰ درصدی داشته و در برابر توبرامایسین ۵ درصد، آمپی‌سیلین-سولباکتام ۵۵ درصد و آمیکاسین ۷۴ درصد مقاومت را از خود نشان دادند (۲۵). نتایج مطالعات مذکور مدارکی دال بر گسترش سویه‌هایی از *اسیتوباکتر بومانی* در مناطق مختلف را ارائه می‌کند که نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی جهت درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری مقاوم شده‌اند که این فراوانی نشان‌دهنده محدودیت بسیار بالای انتخاب داروی مناسب و هشدار جدی برای کمیته کنترل عفونت بیمارستان‌ها می‌باشد. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که در اغلب مناطق کمترین میزان مقاومت جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* در برابر آمینوگلیکوزیدها (مانند جنتامایسین و توبرامایسین) و پلی‌میکسین‌ها (مانند کولیستین و پلی‌میکسین) می‌باشد و این داروها امروزه به‌عنوان تنها گزینه‌های دارویی برای مبارزه با این باکتری باقی مانده‌اند، بنابراین باید قبل از تجویز دارو با انجام تست تعیین حساسیت میکروبی از تأثیر آن اطمینان حاصل کرده و از مصرف بی‌رویه این آنتی‌بیوتیک‌ها جلوگیری به‌عمل آید تا شاهد حرکت فزاینده مقاومت نسبت به آن‌ها در آینده نباشیم. در این تحقیق فراوانی ژن‌های اپرون *AdelJK* در جدایه‌های XDR *اسیتوباکتر بومانی* شهر قم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ۶۹ جدایه (۸۵/۱۸ درصد) واجد ژن *adel*، ۷۶ جدایه (۹۳/۸۲ درصد) واجد ژن *adeJ* و ۷۱ جدایه (۸۷/۶۵ درصد) واجد ژن *adeK* بودند. همچنین در میان جدایه‌های

مورد بررسی، ۹۵/۰۵ درصد جدایه‌ها واجد دو یا سه ژن از پمپ *AdelJK* بودند که با فنوتیپ XDR جدایه‌ها مطابقت دارد زیرا حضور این پمپ در غشاء در افزایش مقاومت باکتری نسبت به آمینوگلیکوزید، بتالاکتام، فلوروکینولون، کلرامفنیکل، اریترومایسین، کلیندامایسین و تتراسایکلین نقش دارد و تأکیدی بر این ادعاست که یکی از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد مقاومت جدایه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مذکور پمپ افلاکس *AdelJK* می‌باشد. در مقایسه با مطالعات صورت گرفته، دامیر (Damier) و همکاران، با بررسی فراوانی ژن‌های *adelJK* در جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* نشان دادند که تمامی این جدایه‌ها واجد ژن‌های پمپ افلاکس *adelJK* می‌باشند و ادعا کردند که ژن‌های این پمپ در ژنوم این باکتری به‌صورت ذاتی حضور دارد (۸). همچنین لین (Lin) و همکاران، با بررسی ۱۱۲ جدایه بالینی *اسیتوباکتر بومانی* مقاوم به مواد ضد میکروبی در تایوان گزارش کردند که ۱۰۰ درصد جدایه‌های این منطقه واجد ژن‌های پمپ افلاکس *adelJK* می‌باشند (۲۶). از طرف دیگر، پادپانیکی (Pagdepanichkit) و همکاران با بررسی میزان فراوانی ژن‌های خانواده *ade* در سویه‌های بالینی *اسیتوباکتر بومانی* بیان کردند که اغلب جدایه‌ها حداقل واجد یکی از انواع پمپ‌های افلاکس بوده و در این میان میزان حضور ژن‌های پمپ *adelJK* در ۹۷ درصد جدایه‌ها مثبت گزارش گردید (۲۷). در مطالعه دیگری، هارموش (AL-Harmoosh) و همکاران مشاهده کردند که تمام جدایه‌های *اسیتوباکتر بومانی* که به‌عنوان MDR شناسایی شدند واجد ژن‌های *adel* و *adeJ* از پمپ افلاکس بودند (۱۰). در مطالعه دیگری که توسط مبصری و همکاران انجام گرفت، ژن *adeJ* در ۱۰۰ درصد جدایه‌های بالینی *اسیتوباکتر بومانی* مشاهده گردید (۱۱). در مطالعه مشابه که توسط صدیقیان و همکاران روی سویه‌های بالینی *اسیتوباکتر بومانی*

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه نشان می‌دهد که زنگ خطر *اسینتوباکتر بومانی* برای نظام بهداشت و سلامت بسیار جدی بوده و این مشکل بر لزوم توجه به معیارهای کنترل عفونت بیمارستانی، می‌افزاید به‌طوری که آنتی‌بیوتیک‌های پلی‌میکسین، کولیسیتین و توبرامایسین امروزه به‌عنوان تنها گزینه‌های درمانی قابل اتکا برای درمان بیماری‌های ناشی از این باکتری باقی مانده است. این مقاله تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

جدا شده از بیمارستان میلاد تهران انجام گرفت، مشخص شد که ۹۴/۵ درصد این جدایه‌ها واجد ژن *adel* بودند (۲۰). در نهایت مطالعه حاضر و مطالعات گذشته بیانگر این است که *اسینتوباکتر بومانی* همچنان به‌عنوان یکی از باکتری‌های مهم در بخش‌های مختلف بیمارستان محسوب می‌شود و به‌نظر می‌رسد که سیاست‌های درمانی نیازمند بازنگری می‌باشند تا با انتخاب روند درمانی مناسب علیه این باکتری از ظهور بیشتر مقاومت‌های میکروبی پیشگیری نمود.

در مورد محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به محدود بودن درک کامل پدیده مقاومت دارویی گسترده به دلیل عدم بررسی سایر عوامل مؤثر در مقاومت دارویی اشاره نمود که در پژوهش‌های آتی مد نظر قرار خواهند گرفت.

References:

1. Pompilio A, Scribano D, Sarshar M, et al. Gram-negative bacteria holding together in a biofilm: The *Acinetobacter baumannii* way. *Microorganisms* 2021; 9(7): 1353-1360. [10.3390/microorganisms9071353](https://doi.org/10.3390/microorganisms9071353)
2. Saleh Nia Samak A, Nojoomi F. Phenotypic study of extended-spectrum beta lactamase (esbl) producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in patient's referred to a military hospital in guilan province. *Cellular and Molecular Research* 2020; 32(4): 454-458. (Persian) https://cell.ijbio.ir/article_1301_en.html
3. Magiorakos AP, Srinivassan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-281. [10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x)
4. Ghanipour F, Nazari R, Aghaei ss, et al. Effect of lipopeptide extracted from *Bacillus licheniformis* on the expression of *bap* and *lux* genes in multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Amino Acids* 2023; 55(12): 1891-1907. [10.1007/s00726-023-03346-6](https://doi.org/10.1007/s00726-023-03346-6)
5. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3): 947-953. [10.1128/AAC.01388-10](https://doi.org/10.1128/AAC.01388-10)
6. Kyriakidis I, Vasileiou E, Dorothea pana Z, et al. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens* 2021; 10(3): 373-385. [10.3390/pathogens10030373](https://doi.org/10.3390/pathogens10030373)
7. Japoninejad AR, Sofian M, Ghaznavi-Rad. Molecular detection of AdeABC efflux pump genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and their contribution in imipenem resistance. *Iran South Med J* 2014; 17(5): 815-823. <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-595-en.html>
8. Damier-Piolle L, Magnet S, Bremont S, et al. AdeIJK, a resistance nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(2): 557-562. [10.1128/AAC.00732-07](https://doi.org/10.1128/AAC.00732-07)
9. Coyne S, Guigon G, Courvalin P, et al. Screening and quantification of the expression of antibiotic resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(1): 333-340. [10.1128/AAC.01037-09](https://doi.org/10.1128/AAC.01037-09)
10. AL-Harmoosh R, Jarallah E, AL-Shamari A, et al. Detection of efflux pumps genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Res J Pharm Technol* 2017; 10(12): 4132-4136. [10.5958/0974-360X.2017.00775.2](https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00775.2)
11. Mobasser P, Azimi L, Salehi M, et al. Multi-drug Resistance Profiles and Expression of AdeIJK and AbeM in *Acinetobacter baumannii* Collected from Humans by Real-time PCR. *J Med Bacteriol* 2018; 7(1-2): 50-56.

- (Persian) <https://jmb.tums.ac.ir/index.php/jmb/article/view/383>
12. Karami F, Nazari R, Adeli H. Detection of Genes Encoding Metallo-beta-lactamases in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii*. Journal of Kerman University of Medical Sciences 2021; 28(6): 559-567. [10.22062/JKMU.2021.91827](https://doi.org/10.22062/JKMU.2021.91827)
 13. Abbey TC, Deak E. What's new from the CLSI subcommittee on antimicrobial susceptibility testing M100. Clin Microbiol News 2019; 41(23): 203-209. [10.1016/j.clinmicnews.2019.11.002](https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2019.11.002)
 14. Meimani F, Nazari R, Rostami MN. Detection of metallo-beta-lactamase-encoding genes among clinical isolates of *pseudomonas aeruginosa* in Qom Province. Zahedan J Res Med Sci 2018; 20(9): 595-609. [10.5812/zjms.59559](https://doi.org/10.5812/zjms.59559)
 15. Al-Shamiri MM, Zhang S, Mi P, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of *Acinetobacter baumannii* enrolled in the relationship among antibiotic resistance, biofilm formation and motility. Microb Pathog 2021; 155: 104922. [10.1016/j.micpath.2021.104922](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104922)
 16. Eshtiaghi S, Nazari R, Fasihi-Ramandi M. Molecular Docking, Anti-Biofilm & Antibacterial Activities and Therapeutic Index of mCM11 Peptide on *Acinetobacter baumannii* Strains. Curr Microbiol 2023; 80(6): 191-206. [10.1007/s00284-023-03217-z](https://doi.org/10.1007/s00284-023-03217-z)
 17. Hossseini Bafghi M, Ghanipour F, Nazari R, et al. Enhancing the Antibacterial Impact of Lipopeptide Extracted from *Bacillus licheniformis* as a Probiotic against MDR *Acinetobacter baumannii*. Front Biosci 2024; 29(5): 171-185. [10.31083/j.fbl2905171](https://doi.org/10.31083/j.fbl2905171)
 18. Shahvaroghi A, Nazari R, Aghaei SS. Molecular Investigation of *pgaA*, *pgaB*, *pgaC* and *pgaD* Genes Associated with Biofilm Formation in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates in Qom City. J Knowledge Health Basic Med Sci 2024; 19(1): 57-65. (Persian) [10.22100/jkh.v19i1.3204](https://doi.org/10.22100/jkh.v19i1.3204)
 19. Yoon EJ, Chabane YN, Goussard S, et al. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. mBio 2015; 6(2): e00309-315. [10.1128/mBio.00309-15](https://doi.org/10.1128/mBio.00309-15)
 20. Sedighian Kashi N, Honarmand S, Baghbani Arani F. Investigation of Association Between *adeA*, *adeB*, *adeI* Genes and Phenotypic Activity of Efflux Pump in Multiple Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates. Iran J Med Microbiol 2018; 12(5): 301-310. (Persian) [10.30699/ijmm.12.5.301](https://doi.org/10.30699/ijmm.12.5.301)
 21. Ahmadi Khatiri F, Fahimzad A, Fallah F, et al. Frequency of MDR *Acinetobacter baumannii* and the Most Common OXA- type Genes in Multiple Drug-Resistant Strains Isolated from Patients in Tabriz Imam Reza Hospital. J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30(187): 117-126. (Persian) <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-13419-en.html>
 22. Safari M, Nejad ASM, Bahador A, et al. Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients of intensive care units (ICU). Saudi J Biol Sci 2015; 22(4): 424-429. [10.1016/j.sjbs.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.01.004)
 23. Asadi Joubari M, Goli HR. Frequency of MDR and XDR Strains and Antibiotic Resistance Pattern of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates in Sari Hospitals, Iran. J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30(188): 89-99. (Persian) <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-14115-en.html>
 24. Poladi I, Delfani S, Soroush S, et al. Evaluation of antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Khorramabad hospitals. Yafteh 2021; 23(3): 158-167. (Persian) [10.32592/Yafteh.2021.23.3.14](https://doi.org/10.32592/Yafteh.2021.23.3.14)
 25. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, et al. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. J Hosp Infect 2003; 54(1): 39-45. [10.1016/S0195-6701\(03\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00076-8)
 26. Lin MF, Chang KC, Lan CY, et al. Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance Determinants of Multi drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Five Proximal Hospitals in Taiwan. Jpn J Infect Dis 2011; 64(3): 222-227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617307/>
 27. Pagdepanichkit S, Tribuddharat C, Chuanchuen R. Distribution and expression of the Ade multidrug efflux systems in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. Can J Microbiol 2016; 62(9): 794-801. [10.1139/cjm-2015-0730](https://doi.org/10.1139/cjm-2015-0730)